

**TAVŞANLARDA FLOR UYGULAMASININ BAZI KAN  
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**  
**Effect of Fluoride Application on Some Blood Parameters in Rabbits**

**Nazmi ÇETİN<sup>1</sup>, Ali BİLGİLİ<sup>2</sup>, Gökhan ERASLAN<sup>3</sup>, Ali KOYU<sup>4</sup>**

**Özet :** Tavşanlara flor verilmesinin bazı hematolojik parametreler üzerine etkisini incelemek amacıyla yapılan bu çalışmada, ortalama  $3.5 \pm 0.3$  kg ağırlığında, altı aylık, 21 adet erkek Yeni Zelanda ırkı tavşan kullanıldı. Hayvanlar her birinde 7 tavşan bulunacak şekilde üç gruba ayrıldı. Grup I'e (kontrol) normal içme suyu, grup II'ye 10 ppm, grup III'e ise 40 ppm flor (sodyum flor olarak) içme suyuna katılarak 70 gün süreyle verildi. Tavşanlardan 0., 21. ve 70. günlerde alınan kan örneklerinde; total lökosit, eritrosit ve kan pulcuğu sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerler ile granülosit, lenfosit, ve monosit oranları belirlendi. Çalışmanın 21. gününde, 10 ppm flor verilen grupta total eritrosit sayısı ile hemoglobin ve hematokrit değerlerde anlamlı bir azalma görülürken, diğer hücrelerde ise bir değişim saptanamadı. Denemenin 70. gününde ise III. grupta florun hemoglobin ve hematokrit değer ile total eritrosit sayısında önemli bir azalma, total lökosit sayısı ile lenfosit oranında ise bir artma oluşturduğu gözlemlendi. Kan pulcuğu sayısı ile monosit ve granülosit oranında önemli bir farklılık tespit edilmedi. Sonuçlarımız, tavşanlarda özellikle total eritrosit sayısı ile hemoglobin ve hematokrit değerlerindeki azalmanın kronik flor zehirlenmesi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Teşhis dental lezyonlar ve kimyasal analizler ile doğrulanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Flor zehirlenmesi, hematolojik parametre, tavşan.

Flor toprak, su, kaya, hava, bitki ve hayvansal dokularda değişik miktarlarda bulunan bir halojendir. Vücut için gerekli temel elementlerden biri olan flor

**Summary :** This work was carried out to investigate the effect of fluoride application on some hematological parameters in rabbits. Twenty one, six month old male New Zealand rabbits, weighing on average  $3.5 \pm 0.3$  kg were used throughout this study. Rabbits were divided into three groups of 7 each. As normal drinking water was given to group I (control), 10 ppm and 40 ppm fluoride (as sodium fluorid) was given to group II and III by adding to drinking water for 70 days. In the blood samples obtained from rabbits on 0, 21 and 70<sup>st</sup> days of the study, total leukocyte, erythrocyte and platelet counts, hemoglobin value, packed cell volume, and percentages of lymphocyte, monocyte and granulocyte were determined. The decrease in total erythrocyte counts, hemoglobin value and packed cell volume were significant in the treatment groups on 21<sup>th</sup> day. It was observed that fluoride made a decrease in hemoglobin values, packed cell volume and total leukocyte counts in contrast to an increase in the percentage of lymphocyte and total leukocyte counts in group III on 70<sup>th</sup> day. Our results showed that especially a decrease in erythrocyte count, hemoglobin value and packed cell volume may be associated with chronic fluorosis in rabbits. Diagnosis should be confirmed by dental lesions and chemical analysis.

**Key words:** Fluoride poisoning, hematological parameter, rabbit.

başlıca kemik ve dişlerde depolanır (1, 2).

Günümüzde flor bileşiklerinin gübre, ağır metal, cam, porselen, tuğla ve çimento gibi çeşitli endüstri kollarında kullanımının yaygınlaşması ile birlikte tarımda rodentisit ve insektisit amaçlı, hayvanlarda yem katkı maddesi ve antihelmintik olarak (3), in-

<sup>1</sup> Yrd.Doç.Dr.Erciyes Ün.Vet.Fak.Fizyoloji. AD, Kayseri

<sup>2</sup> Doç.Dr.Ankara Ün.Vet.Fak.Farmakoloji AD, Ankara

<sup>3</sup> Yrd.Doç.Dr.Erciyes Ün.Vet.Fak.Farmakoloji AD, Kayseri

<sup>4</sup> Yd.Dç.Dr.Süleyman Dem. Ün.Vet.Fak.Fizyoloji AD, Isparta

sanlarda diş çürüklerinin önlenmesi ve osteoporoz gibi hastalıkların tedavisinde kullanımının yaygınlaşması (4, 5), bu bileşiklerin insan ve hayvan sağlığı açısından toksikolojik önemini artırmıştır.

Normal şartlar altında insanlar ve hayvanlar günlük olarak zararlı olmayacak miktarlarda florlu bileşikleri alırlar. Ancak uzun süre günlük olarak alınan flor miktarı güvenlik eşiğini aşacak olursa florozis olarak bilinen kronik flor zehirlenmesi ortaya çıkar. Evcil hayvanlarda en sık karşılaşılan bu zehirlenme tipi genellikle uzun süre yem ve sularla birlikte subtoksik dozlarda florlu bileşikleri alan hayvanlarda gözlenir (2, 5). Kolay eriyebilen sodyum florür ve hidrojen florür daha az eriyebilen kriyolit ve kalsiyum florürden daha zehirlidir. Ayrıca, hayvanın yaşı, türü, bileşiğin dozu, bileşikdeki flor yüzdesi, alınış şekli, maruz kalma süresi, mide asiditesi, diyetteki organik ve inorganik bileşikler zehirlenme üzerinde etkilidir (1).

Kronik flor zehirlenmesi sonucu insan ve hayvanlarda başlıca enzim inhibisyonu, hipokalsemi, kardiyovasküler kollaps ile birlikte iskelet sistemi ve dişlerde lezyonlar görülür (6, 7, 8). Bu bozukluklara bağlı olarak hayvanlarda iştah azalması, ağırlık kaybı, pika, süt veriminde azalma, topallık ve performans kaybı ortaya çıkar (3, 9). Flor bileşiklerinin eriyebilirliği zehirlenmelerde önemlidir.

Mohiuddin ve Reddy (10) deneysel kronik flor zehirlenmesi oluşturulan koyunlarda alyuvar, akyuvar sayısı ile hemoglobin ve hematokrit değerlerinde hafif bir azalma, nötrofil oranında hafif bir artma, diğer hücre oranlarında ise bir değişiklik olmadığını bildirmektedirler.

Karram ve İbrahim (11) develerde florun alyuvar sayısı, hemoglobin, hematokrit ve tek eritrosit ortalama hemoglobin değeri ile eritrosit ortalama hemoglobin konsantrasyonunda önemli bir azalmaya, tek eritrosit ortalama hacminde ise artmaya neden olduğunu, ayrıca lenfositlerde bir artışın nötrofil ve monositlerde ise azalmanın görüldüğünü vurgulamaktadırlar.

Emre ve ark (12), akut flor zehirlenmesi oluşturdukları kobaylarda lenfosit oranında, eritrosit sayısı ile hemoglobin ve hematokrit değerlerinde azalma,

buna karşılık nötrofil ve eozinofil oranlarında artma gözlemlemişlerdir.

Uslu (13), ratlara 30 ve 100 ppm dozda, 45 gün süreyle içme suyuna katılarak verilen florun anemi oluşturmadığını bildirmiştir.

Hayvanlarda kronik flor zehirlenmelerinde ortaya çıkan klinik bulgular kısmen ortaya konmuş olsa da hematolojik tablodaki değişikliklere ait bilgilerin farklılığı dikkat çekmektedir.

Bu çalışmada, içme suyu ile farklı dozlarda alınan florun tavşanlarda bazı kan parametreleri üzerinde oluşturabileceği değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Kimyasal maddeler :** Sodyum florid (NaF) (Merck, Art No: 6441)

**İçme Sularının Hazırlanması:** İlk önce 5000 ppm elementer flor içeren stok solüsyonu hazırlandı. Stok solüsyonu + 4 °C'de muhafaza edildi ve her hafta yenilendi. Deneme gruplarına verilen 10 ve 40 ppm'lik flor içeren içme suları bu stok solüsyonundan hazırlandı.

**Hayvan materyali:** Çalışmada ortalama 3.5±0.3 kg ağırlığında altı aylık, erkek, Yeni Zelanda ırkı 21 tavşan kullanıldı. Hayvanlar ayrı kafeslerde tutuldu ve geliştirme pelet yemi ile beslendi. Hayvanlar istedikleri kadar yem ve su aldılar, 23 °C'de, 12 saat aydınlık-karanlık siklusü uygulanan odalarda barındırıldılar.

Tavşanlar rasgele üç eşit gruba ayrıldıktan sonra Grup I (kontrol)'e normal içme suyu (pH = 8, Ca = 51 mg/L, F = 0,07 ppm, Mg = 9 mg/L, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = 179 mg/L, Na = 2,3 mg/L, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> = 8,2 mg/L, K = 0,4 mg/L, Cl<sup>-</sup> = 2,9 mg/L, SiO<sub>2</sub> = 4,3 mg/L, NO<sub>3</sub><sup>-</sup> = 3,4 mg/L, Toplam = 272 mg/L.), Grup II'ye 10 ppm, Grup III'e 40 ppm dozda flor (sodyum florür olarak) içeren su 70 gün süreyle verildi. Denemenin 0., 21. ve 70. günlerinde her bir tavşanın kulak venasından kan alınarak antikoagulanlı tüplere kondu.

Alınan kan örneklerinde otomatik kan hücreleri sayım cihazında (Symex SE-9000) kullanılarak alyu-

var, akyuvar ve kan pulcuğu sayılarına, hemoglobin ve hematokrit değerleri ile granülosit, lenfosit, monosit oranları tespit edildi.

Her parametre için 0., 21. ve 70. günlerde gruplar arasındaki farklılığı ortaya koymak amacıyla Tek Yönlü Varyans analizi, farklılığın hangi gruplarda olduğunu bulmak içinde Tukey HSD testi (MS Windows için 10.0 SPSS paket programı) yapıldı. Değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak verildi.

Önemlilik düzeyi olarak  $p < 0.05$  kabul edildi.

## BULGULAR

Flor verilen deney gruplarına ve kontrol grubuna ait hematolojik parametreler ve aralarındaki farklılıkların önemi Tablo I'de gösterilmiştir.

Kontrol ve deney gruplarından elde edilen bulgular karşılaştırıldığında; 21. günde eritrosit sayısı ile

**Tablo I.** Farklı dozlarda flor uygulamasının bazı kan parametrelerinde oluşturduğu değişiklikler

Parametre	Gruplar	n	Günler		
			0. gün	21. gün	70. gün
Eritrosit ( $10^6/\text{mm}^3$ )	Kontrol	7	6.57 $\pm$ 0.37	6.70 $\pm$ 0.20	6.10 $\pm$ 0.15
	10 ppm NaF		6.86 $\pm$ 0.32	5.65 $\pm$ 0.16*	4.90 $\pm$ 0.13*
	40 ppm NaF		6.35 $\pm$ 0.34	5.50 $\pm$ 0.13*	3.33 $\pm$ 0.54*
Hemoglobin (g/100 ml)	Kontrol	7	13.70 $\pm$ 0.47	13.30 $\pm$ 0.27	13.10 $\pm$ 0.31
	10 ppm NaF		13.30 $\pm$ 0.50	12.20 $\pm$ 0.30*	11.10 $\pm$ 0.38*
	40 ppm NaF		12.90 $\pm$ 0.46	11.50 $\pm$ 0.27*	10.90 $\pm$ 0.15*
Hematokrit (%)	Kontrol	7	42.00 $\pm$ 1.27	42.10 $\pm$ 1.30	40.30 $\pm$ 0.25
	10 ppm NaF		41.00 $\pm$ 1.53	39.90 $\pm$ 1.10*	35.00 $\pm$ 1.20*
	40 ppm NaF		39.90 $\pm$ 0.52	37.70 $\pm$ 0.85*	33.40 $\pm$ 0.47*
Lökosit ( $10^3/\text{mm}^3$ )	Kontrol	7	8.30 $\pm$ 0.20	9.90 $\pm$ 0.31	10.90 $\pm$ 0.21
	10 ppm NaF		9.92 $\pm$ 0.31	10.42 $\pm$ 0.67	13.02 $\pm$ 0.67*
	40 ppm NaF		8.01 $\pm$ 0.50	9.47 $\pm$ 0.30	13.10 $\pm$ 0.11*
Granülosit (%)	Kontrol	7	23.70 $\pm$ 4.02	22.10 $\pm$ 3.01	22.80 $\pm$ 3.27
	10 ppm NaF		22.40 $\pm$ 3.80	23.90 $\pm$ 2.11	18.30 $\pm$ 0.94
	40 ppm NaF		22.00 $\pm$ 5.53	21.10 $\pm$ 2.13	17.30 $\pm$ 2.10
Lenfosit (%)	Kontrol	7	72.30 $\pm$ 3.47	72.20 $\pm$ 3.27	71.30 $\pm$ 3.21
	10 ppm NaF		73.60 $\pm$ 3.93	71.10 $\pm$ 0.80	77.20 $\pm$ 1.75*
	40 ppm NaF		73.40 $\pm$ 5.53	74.30 $\pm$ 3.11	78.50 $\pm$ 3.70*
Monosit (%)	Kontrol	7	4.02 $\pm$ 0.13	5.70 $\pm$ 0.58	5.90 $\pm$ 0.53
	10 ppm NaF		4.09 $\pm$ 0.79	5.00 $\pm$ 0.48	4.50 $\pm$ 0.56
	40 ppm NaF		4.62 $\pm$ 0.91	4.60 $\pm$ 0.23	4.20 $\pm$ 2.50
Kan pulcuğu ( $10^3/\text{mm}^3$ )	Kontrol	7	721.00 $\pm$ 50.21	713.00 $\pm$ 49.01	718.00 $\pm$ 39.01
	10 ppm NaF		703.00 $\pm$ 53.34	700.00 $\pm$ 21.60	751.00 $\pm$ 29.65
	40 ppm NaF		711.00 $\pm$ 45.57	717.00 $\pm$ 27.09	707.00 $\pm$ 47.90

\*: Sütunlarda kontrol grubuna göre istatistiksel farkı ( $p < 0.05$ ) göstermektedir.

hemoglobin ve hematokrit değerlerinde deney gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma ( $p<0.05$ ) gözlenirken diğer parametrelerde herhangi bir farklılık tespit edilmedi.

Çalışmanın 70.gününde ise eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde deney gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bir azalma ( $p<0.05$ ), lökosit sayısı ve lenfosit oranında ise önemli bir artma ( $p<0.05$ ) belirlendi. Kan pulcuğu sayısı ile monosit ve granülosit oranlarının değişmediği gözlemlendi.

### TARTIŞMA

İnsanlarda bir meslek hastalığı olarak karşılaşılan florozis, özellikle flor ve alüminyum işletmelerinden yayılan toz ve buhar içindeki florürlerin çevredeki toprak, su ve bitkileri kirletmesi yöredeki hayvanlarda da ciddi bir problem olarak ortaya çıkabilmektedir (2).

Florozis sonucu, karaciğer, böbrek, kalp, kas, gastrointestinal kanal ve iskelet sisteminde patolojik değişiklikler oluşmaktadır. (7, 8).

Kronik flor uygulamasının hematolojik parametreler üzerine etkisinin incelendiği bu çalışmada, eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerlerindeki azalma ile karakterize anemi tablosu, Karram ve İbrahim (11), Mohiuddin ve Reddy (10), Tiwari ve ark (14 ), Emre ve ark (12)'nin bulguları ile uyum içerisindedir. Öte yandan, Uslu (13)'nun ratlara içme suyu ile 45 gün süreyle verdiği 30 ve 100 ppm dozda sodyum florit'in anemi oluşturmadığı yönündeki bulgularıyla çelişmektedir. Ortaya çıkan anemi tablosu bazı araştırmacılar (14, 15) tarafından eritropoezisin baskılanmasına bazı araştırmacılar tarafından (16, 17) ise kan folik asit düzeyinin düşmesine bağlanmaktadır.

Yapılan çalışmada doz artışına bağlı olarak gözlenen total lökosit sayısındaki önemli artış, Karram ve İbrahim (11), Mohiuddin ve Reddy (10), Tiwari ve ark (14 ), Emre ve ark (12) tarafından da bulun-

muştur. Ancak, Karram ve İbrahim (11)'in bulgularına benzer olarak araştırmamızda tespit edilen lenfosit oranındaki önemli artış Emre ve arkadaşlarının (12) bulgularıyla çelişmektedir. Bunun nedeni hayvan türlerinin flor'a karşı duyarlılıklarının farklı olmasından ya da alınan flor düzeyinden kaynaklanabilir.

Florun monosit oranında azalma oluşturup oluşturmadığı konusunda bilgiler çelişkili olup (10, 11) yapılan çalışmada monosit oranında herhangi bir değişikliğin olmadığı görülmüştür. Karram ve İbrahim (11), devede monosit oranında azalma olduğunu bildirirken, Mohiuddin ve Reddy (10) koyunlarda değişikliğin olmadığından söz etmektedirler.

Yapılan çalışmada III. grupta granülosit oranında bir azalmanın olduğu, ancak bu azalmanın istatistiksel olarak önem taşımadığı tespit edilmesine karşın, flor zehirlenmesi görülen sığırların eozinofil oranlarında (16) ve koyunların nötrofil oranlarında (10) artış olduğunu bildiren araştırmalar bulunmaktadır.

Florun kan pulcuğu sayısı üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir bilgiye rastlanılamamıştır. Ancak, sodyum florasilikat ile akut olarak zehirlenen bir kadında yapılan hematolojik muayenede platelet sayısının normal sınırlar içinde bulunduğu bildirilmiştir (18). Bu çalışmada kan pulcuğu sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğin belirlenememesi literatür verilerini (18) destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda değerlendirilen parametrelerden özellikle eritrosit sayısı ile hemoglobin ve hematokrit değerlerindeki azalma kronik flor zehirlenmesi ile ilişkili olabilir. Kesin teşhis için dental lezyonlar, hayvanın idrar ve kemiklerindeki flor düzeyleri belirlenmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Underwood E J. Fluorine. In: Trace elements in human and animal nutrition. (2 nd. Ed)

- Academic pres, London, 1962, pp 259-289.*
2. Şanlı Y ve Kaya S. *Veteriner Klinik Toksikoloji. Medisan yayınları, Ankara, 1992, ss 129-131.*
  3. Poklis A and Mackell M A. *Disposition of fluoride in a fatal case of unsuspected sodium fluoride poisoning. Forensic Sci Int 1989, 41:55-59.*
  4. Smith G E. *Fluoride. The environment and human health. Fluoride 1987, 20 (3): 145-146.*
  5. Gosselin R E, Smith R P, Hodge H C. *Fluoride. Clinical Toxicology and Commercial Products. 5 th Ed. Ed. Tarcy T M, William Wilkins, Baltimore 1984, pp III 185-III 197.*
  6. Gosselin W. *Fluorosis in dairy cattle. Vet Rec 1977, 29: 84-89.*
  7. Shashi P. *Fluoride toxicity and muscular manifestations: Histopathological effect in rabbits. Fluoride 1989, 22 (2): 72-77.*
  8. Mohiuddin S M, Reddy M V. *Histopathological changes in the visceral organs of sheep in fluoride toxicity. Ind J Anim Sci 1988, 58: 699-702.*
  9. Sptando B I, Collins T F, Black T N, et al. *Testing the potantiol of sodium fluoride to affect spermatogenesis in the rat. Food Chemical Toxicol. 1997, 35: 881-890.*
  10. Mohiuddin S M and Reddy M V. *Haematological and biochemical studies on fluoride toxicity in sheep. Indian Vet J 1989, 66: 1089-1091.*
  11. Karram M H and Ibrahim A. *Effect of industrial fluorosis on heamogram of camels. Fluoride 1992, 25: 23-36.*
  12. Emre B, Pişkin İ, Şireli M, et al. *Kobaylarda akut flor zehirlenmesinin bazı kan parametreleri üzerine etkisi. A. Ü. Vet. Fak. Derg 1994, 41: 182-188.*
  13. Uslu B. *Effect of fluoride hemoglobin and hematocrit. Fluoride 1981, 14: 38-41.*
  14. Tiwary S N, Singh C D N, Jha G J, et al. *Some observations on the pathology of experimental fluoride poisoning in sheep. Ind J Anim Health 1978, 17: 141-143.*
  15. Machalinski B, Zejmo M, Stecewicz I, et al. *The influence of sodium fluoride on the clonogenicity of human hematopoietic progenitor cells: preliminary report. Fluoride 2000, 33: 168-173.*
  16. Hoogstratten B, Lens NC, Shupe JL, et al. *Effect of Fluoride on the haemapoietic system, liver and thyroid gland in cattle. J.A.V.M.A 1965, 192: 26-32.*
  17. Hillman D, Bolenbaugh DL, Convey EM. *Hypothyroidism and anemia related to fluoride in dairy cattle. J. Dairy Sci 1979, 62: 416-423.*
  18. Dadej N, Kosimider K, Machoy Z, et al. *Case history of acute poisoning by sodium fluorosilicate. Fluoride 1987, 20: 11-13.*



*Tavşanlarda flor uygulamasının bazı kan parametreleri üzerine etkisi*





*Tavşanlarda flor uygulamasının bazı kan parametreleri üzerine etkisi*